

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/093243 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 233/78**,  
A61K 31/4166

(DE). SCHAEFER-KORTING, Monika; Im Dohl 54,  
14195 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03837

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. April 2003 (14.04.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:  
102 18 963.3 27. April 2002 (27.04.2002) DE

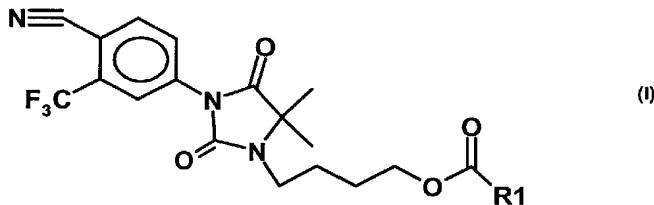


(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: **KRAEMER, Karl, Theodor**; Im Buchenhain 37, 63225 Langen (DE). **NIETSCH, Karl-Heinz**; Ahornstrasse 1, 41470 Neuss (DE). **POOTH, Rainer**; Hainer Weg 7, 63303 Dreieich-Götzenhain (DE). **MUENSTER, Uwe**; Veteranenstrasse 26, 10119 Berlin (DE). **MEHNERT, Wolfgang**; Oggenhauser Strasse 2, 13467 Berlin

(54) Title: PREPARATIONS FOR THE TOPICAL APPLICATION OF ANTI-ANDROGENICALLY ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN ZUR TOPISCHEN APPLIKATION VON ANTIANDROGEN WIRKSAMEN SUBSTANZEN



A1

WO 03/093243

(57) Abstract: Disclosed is a preparation containing at least one form of lipid nanoparticles or a nanoemulsion, containing at least one compound of formula I and/or a stereoisomeric form of the compound of formula I, in which R1 represents -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>) alkyl or -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>) alkenyl. Said preparation is suitable for treating androgenetic alopecia, hirsutism, i.e. the prevention of undesired hair growth, seborrhoea, and acne and can also be used in cosmetics.

(57) Zusammenfassung: Eine Zubereitung, enthaltend mindestens eine Form von Lipidnanopartikeln oder eine Nanoemulsion, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) und/oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel (I) und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel (I), worin R1 für -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkenyl steht, eignet sich zur Behandlung der androgenetischen Alopezie, des Hirsutismus, das heißt zur Vermeidung von unerwünschter Behaarung, und zur Behandlung der Seborrhö und Akne und kann ferner in der Kosmetik eingesetzt werden.

## Zubereitungen zur topischen Applikation von antiandrogen wirksamen Substanzen

Die androgenetische Alopezie ist die häufigste Form des Haarverlustes, der sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten kann. Unter dem Begriff „androgenetische Alopezie“ werden Haarmangelzustände verstanden, deren Ursache in der Regel eine 5 genetisch determinierte Überempfindlichkeit der Haarwurzel auf 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) ist.

Ein typisches Beispiel einer androgenetischen Alopezie ist die gewöhnliche Glatze des 10 Mannes. Eine androgenetische Alopezie kann jedoch auch bei Frauen im geschlechtsreifen Alter auftreten.

Die Behandlung des androgenetischen Haarausfalls setzt die frühzeitige Unterbrechung der pathogenetischen Vorgänge voraus, die zur Rückbildung des Haarfollikels führen. Um 15 eine Normalisierung des Haarzyklus, d.h. eine Verlängerung der Wachstumsphase der Haare zu erreichen, muss die Stimulation der DHT-Rezeptoren in der dermalen Papille (Haarwurzel), d.h. der Wachstumszone des Haarschafts, reduziert werden. Dafür eignen sich prinzipiell die Blockade der Androgen (DHT-) Rezeptoren sowie die Verminderung der biologisch aktiven Androgenmenge in der dermalen Papille der Follikel. Wenn 20 Endokrinopathien ausgeschlossen und Medikamente, die Testosteron oder andere androgen wirksame Substanzen enthalten, abgesetzt sind, ist die Hemmung der Androgenstimulation am Zielorgan notwendig. Zur Erreichung dieser Zielsetzung sind demnach theoretisch zwei Wege denkbar: Erstens, die Aktivitätshemmung der 5 $\alpha$ -Reduktase und damit Minderung der Umwandlung von Testosteron in 5 $\alpha$ -Dihydro- 25 testosteron, beispielsweise durch Östrogen oder 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer, und zweitens eine Blockierung des Dihydrotestosteron-empfindlichen Rezeptorproteins, beispielsweise durch Antiandrogeine. Der zweite Weg lässt eine bessere Wirksamkeit erwarten, da keine Akkumulation des schwächer als DHT aber dennoch deutlich wirksamen Testosteron eintritt.

30

Da alle Therapiemaßnahmen bei der androgenetischen Alopezie sich gegen die Androgenwirkung richten, ist ihre systemische Anwendung bei gebärfähigen Frauen nur bei gleichzeitiger Kontrazeption möglich. Nach der Einführung der oralen Antikonzeptiva

hat es sich gezeigt, dass je nachdem, ob man ein östrogenbetontes bzw. ein solches mit anti-androgener Partialwirkung oder ein Präparat mit androgener Restwirkung verabreicht, der Verlauf einer androgenetischen Alopezie und ihrer Begleitsymptome günstig oder ungünstig beeinflusst wird.

5

In Ermangelung einer anderen, stärker wirksamen, gefahrlosen Alternative werden zur topischen Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Männern bislang östrogenhaltige Haarwässer verordnet. Bei Frauen wird diese Lokaltherapie als unterstützende Maßnahme empfohlen und das Hauptgewicht auf die systemische

10 Behandlung mit einer Kombination aus einem Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung und einem Östrogen gelegt. Bei einer androgenetischen Alopezie des Mannes kann darüber hinaus eine systemische Behandlung mit dem 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer Finasterid erfolgen, wobei allerdings der Erfolg begrenzt ist (Van Neste et al., Brit. J. Dermatol. 143, 804-10, 2000; McClellan & Markham, Drugs, 57, 111-26, 1999).

15 Bei der Lokaltherapie werden alle Patienten angewiesen, den noch behaarten Bereich der Kopfhaut zu behandeln und nicht die bereits kahlen Bezirke. In vielen Fällen gelingt es mit Hilfe dieser Maßnahmen, die Schübe des Haarausfalls zu mildern oder zum Stillstand zu bringen. Eine Regeneration bereits atrophierter Haarfollikel (Glatze) ist nicht möglich.

20 Topisch wirksame Antiandrogene sind aus der französischen Patentschrift 2 693 461 und aus US 5,411,981 (4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazoli-dinyl]2-(trifluormethyl)-benzonitrile) bekannt, stehen aber derzeitig noch nicht zu Therapiezwecken zur allgemeinen Verfügung.

25 Beide Substanzklassen zeigen nach topischer Applikation eine hohe Bindungsaffinität zum Androgenrezeptor der Haarwurzel bei nahezu fehlender systemischer Aktivität.

Aufgrund der Substanz-inhärenten Teratogenität von Antiandrogenen mit Einfluss auf die Geschlechtsdifferenzierung im Spätstadium der Schwangerschaft sind die genannten

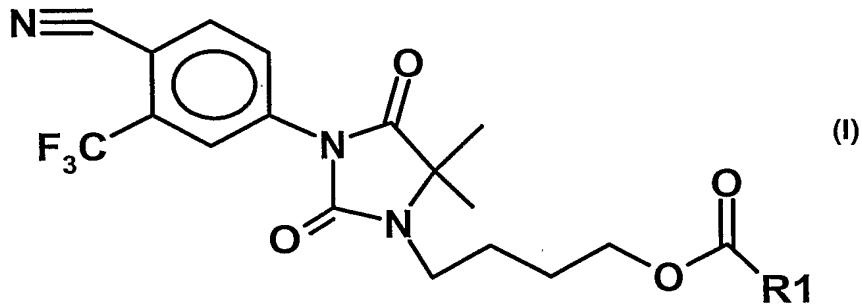
30 Substanzen in Form von herkömmlichen wässrig / alkoholischen Haarwässern wegen des Auftretens von Substanzausfällungen an der Applikationsstelle nach Verdunsten des Lösungsmittels und dem damit verbundenen toxikologischen Risiko der Substanzübertragung auf Schwangere nicht verwendbar. Ferner ist durch herkömmliche Zubereitungen zum Auftragen auf die Kopfhaut die verzögerte Wirkstofffreisetzung über

einen längeren Zeitraum zur Vermeidung von hohen systemischen Wirkstoffkonzentrationen und dem damit einhergehendem Auftreten von systemischen antiandrogenen Effekten nicht gewährleistet.

5 Um die in oben genannten Patenten antiandrogenen Wirkstoffe für eine sichere und wirksame Therapie zur Verfügung stellen zu können, war es daher erforderlich, Formulierungen zu finden, die die beschriebenen Nachteile von herkömmlichen Kopfhautbehandlungsmitteln nicht aufweisen.

10 Die Aufgabe wird gelöst durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltend ein oder mehrere Antiandrogenderivate der Formel I und Lipidnanopartikel bzw. eine Nanoemulsion. Die erfindungsgemäße Zubereitung ist vorteilhaft, weil die Lipidnanopartikel bzw. die Nanoemulsion bevorzugt zu den Haarfollikeln wandern und die Antiandrogenderivate der Formel I in hinreichend fester Verbindung zu den Lipiden 15 (Lösung, stabile Adsorption) vorliegen und anschließend im Haarfollikel, durch Esterasen, in die wirksamen Antiandrogene gespalten werden. Ferner wird durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen die unerwünschte Ausfällung der Antiandrogene an der Applikationsstelle verhindert. Eine Kontamination Dritter schließt auch die gute Mischbarkeit der Trägerlipide sowie der epidermalen Lipide aus. Die sehr enge 20 Verbindung mit den körpereigenen Hautlipiden übertrifft die klassischen Topika (Creme, Salbe) deutlich.

Die Erfindung betrifft daher eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Art von Lipidnanopartikeln und mindestens eine Verbindung der Formel I

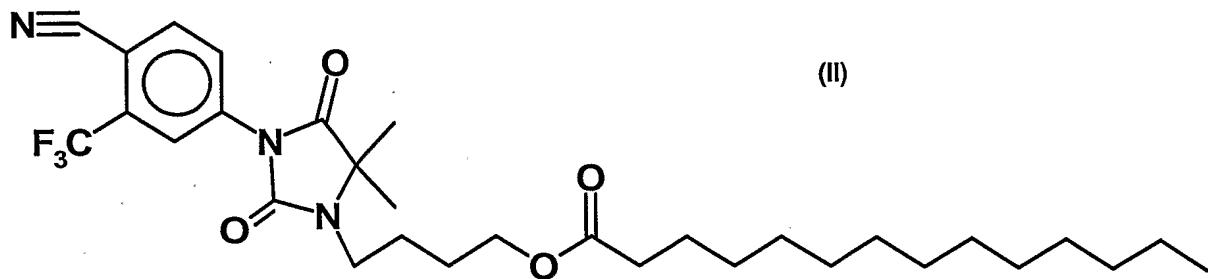


und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, worin R1 für -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkenyl steht.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend  
5 Verbindungen der Formel I, worin  
R1 für -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkenyl steht.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend  
die Verbindung der Formel II.

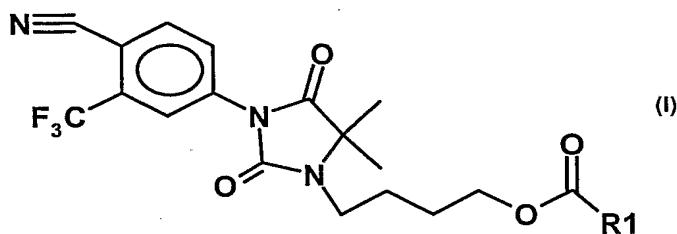
10



Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich in erster Linie durch die Fähigkeit zu einer Anreicherung des Wirkstoffs im Haarfollikel aus. Als weitere Vorteile der erfindungsgemäßen Zubereitung sind eine gute Anhaftung an der Haut sowie ein Schutz  
15 des Wirkstoffs gegenüber Abbauprozessen in der Arzneiform zu nennen.

Dadurch wird sichergestellt, dass therapeutisch wirksame Antiandrogen-Konzentrationen an dem Zielorgan – der Haarwurzel – über einen längeren Zeitraum erreicht werden, ohne dass kurzfristig hohe Blutspiegelkonzentrationen auftreten, die naturgemäß zu einer  
20 systemischen Belastung des Patienten führen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I

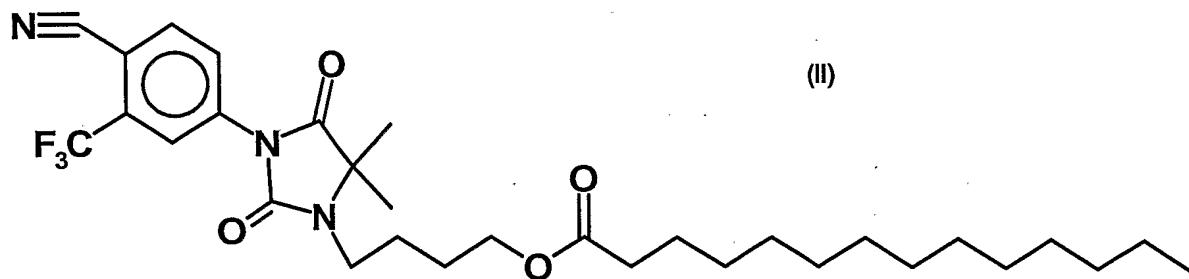


und /oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, worin  
 5 R1 für -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkenyl steht.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I, worin R1 für -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)- Alkyl oder -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)- Alkenyl steht.

10

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verbindung der Formel II.

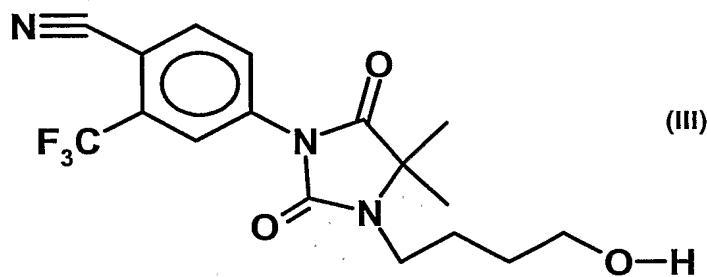


Unter dem Begriff „-(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren  
 15 Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 5 bis 17 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutyl, Neohexyl, Heptyl, Octanyl, Nonanyl, Decanyl, Dodecanyl, Pentadecanyl oder Heptadecanyl.  
 Unter dem Begriff "(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkenyl" werden Kohlenwasserstoffreste wie die  
 obengenannten (C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl-Reste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder  
 20 verzweigt ist und 5 bis 17 Kohlenstoffatome enthält und die je nach Kettenlänge zusätzlich 1, 2 oder 3 Doppelbindungen enthalten.

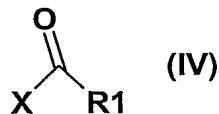
Die Antiandrogene sind bekannt und lassen sich durch literaturbekannte Verfahren herstellen (US 5,411,981).

5 Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

10 a) eine Verbindung der Formel III



mit einer aktivierte Fettsäure der Formel IV



worin R1 wie in Formel I definiert ist und X ein Halogenrest ist, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

15 b) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler Verbindungen wie

20 Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

c) die nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in

25 physiologisch verträgliche Salze überführt.

Die Umsetzungen erfolgen beispielsweise durch Reaktion eines Säurechlorids mit der alkoholischen Hydroxylgruppe in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, und einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Chloroform. Das Reaktionsprodukt wird chromatographisch gereinigt.

5

Im Verfahrensschritt b) wird die Verbindung der Formel I sofern sie in diastereoisomerer oder enantiomerer Form auftritt und bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemischen Verbindungen der 10 Formel I zur Salzbildung befähigt sind, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnenschicht- oder säulenchromatographische Trennung von 15 Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch 20 gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenyl-ethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren 25 Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden, und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- 30 und L-Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Aminfunktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen 35 Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten

Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführte chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze 5 oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

- 10 Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder 15 Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, 20 Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an 25 mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

30

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I in einer heißen Lipid/Tensidlösung hochdruckhomogenisiert, wobei die Verbindung der Formel I eingeschlossen wird und anschließend abkühlt. Beim

Abkühlen entsteht eine Dispersion fester Lipidpartikel, enthaltend die Verbindung der Formel I. Die Größe der Lipidpartikel beträgt weniger als 1 µm.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der 5 erfindungsgemäßen Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I mit bei Raumtemperatur flüssigen Lipiden hochdruckhomogenisiert. Mit Raumtemperatur sind hierbei Temperaturen von 18 °C bis 25 °C gemeint. Einsetzbare Lipide sind beispielsweise Miglyol. Dieses Herstellverfahren führt zu sogenannten Nanoemulsionen, die sich durch den Einsatz bei 10 Raumtemperatur flüssiger (z.B. Miglyol) anstelle von festen Lipiden von den festen Lipidnanopartikeln unterscheiden.

Im allgemeinen erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen in an sich bekannter Weise durch -Inkorporation der Verbindungen der Formel I -in die Partikel 15 mittels Hochdruckhomogenisation.

Dazu werden beispielsweise in zwei Gefäßen ein Tensid (z.B. Poloxamer 188) und Wasser sowie die Verbindung der Formel I und das Lipid eingewogen. Beide Gefäße werden in einem Wasserbad auf die Temperatur erhitzt, bei der die heiße Homogenisation 20 stattfinden soll. Diese Temperatur liegt in der Regel mindestens 10 °C über dem Schmelzpunkt des Lipids. Hierbei verflüssigt sich das Lipid. In der Schmelze des Lipids wird die Verbindung der Formel I gelöst. Nachdem die Lösungen annähernd die Temperatur des Wasserbades angenommen haben, wird die Tensidlösung zur Lipidlösung der Verbindung der Formel I gegeben.

25 Dieses Gemisch wird mit einem Rotor-Stator-Mischer (beispielsweise Ultra-Turrax) voremulgiert und anschließend unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators (z.B. EmulsiFlex-B3, Avestin; LAB 40, Fa. APV-Gaulin) homogenisiert (z.B. 3 Zyklen bei 500 bar). Nach dem Herstellungsprozeß wird die gewonnene Lipid-Nanodispersion im Wasserbad bei beispielsweise 22 °C abgekühlt, wobei das Lipid unter Ausbildung von 30 Lipid-Nanopartikeln auskristallisiert.

Die Lipid-Nanopartikel bestehen aus einer festen Lipidphase, die in einer emulgatorhaltigen wässrigen Phase dispergiert ist. Als Lipidphase werden physiologisch gut verträgliche Lipide eingesetzt, beispielsweise Glycerylbehenat oder

Glycerylpalmitostearat und/oder Phosphatidylethanolamin, mit denen die Verbindung der Formel I nach Ausbildung der Lipidpartikel assoziiert vorliegt. Der Zusatz des Tensids dient der Stabilisierung der Lipid-Nanopartikel-Dispersion. Der mittlere Teilchendurchmesser von Lipid-Nanopartikeln liegt im Bereich von 50 nm bis 1000 nm, häufig im Bereich 5 von 200 nm bis 400 nm.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich in erster Linie durch einen gezielten Transport der Verbindung der Formel I in den Haarfollikel sowie durch eine verlangsamte Freisetzung der Verbindung der Formel I aus.

10

Vorzugsweise handelt es sich bei den pharmazeutischen Zubereitungen um flüssige Zubereitungen wie Haarwässer oder Haartonika, die als Hauptbestandteile Wasser und Lipide wie Precirol, Compritol, Monosteol, Imwitor (Glycerin-Mono-Stearat), Softisan (hydriertes Palmenöl), Miglyol (Caprinsäure-Caprylsäure-Triglycerid) oder Phosphatidyl-15 ethanolamin, sowie Tenside (z.B. Poloxamer), aber auch wässrigen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkohol, wie beispielsweise Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol, Hexanol oder Isopropanol enthalten können, ferner um Lotionen oder um halbfeste Zubereitungen wie Emulsionen, Cremes, Gele oder Salben. Die Zubereitungen können auch in Aerosolform vorliegen.

Als Zusatzstoffe können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch mindestens eine 20 durchblutungsfördernde Verbindung enthalten wie Dihydralazin, Diisopropylamin, Aminexil, Diazoxid oder Calciumantagonisten wie Nifedipin, Nicardipin, Verapamil, Diltiazem, Nisoldipin, Nitrendipin, Nivaldipin, Isradipin, Felodipin, Nimodipin, Gallopamil, Fendilin, Flunarizin, Amlodipin, Diperidipin, Fluspirilen, Primoqid, Fantofaron, Nicergolin oder Cyclandelat, 6-Amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyrimidin (Minoxidil), 25 Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer wie Quinapril, Lisinopril, Benzazepril, Captopril, Ramipril, Fosinopril, Cifazapril oder Trandolapril, Methylxanthinverbindungen wie Pentoxifyllin, Propentofyllin, Torbafyllin oder deren Mischung.

Geeignete Zusatzstoffe sind auch mindestens ein Natriumkanalöffner wie 1-Cyan-2-(1,1-30 dimethyl-propyl)-3-(3-pyridyl)-guanidin oder 5-alpha-Reduktasehemmer wie N-tertiär-Butyl-3-oxo-4aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -carboxamid. Weitere geeignete Zusatzstoffe sind auch mindestens eine haarwachstumsfördernde Verbindung wie ein inneres Salz von 2,4-Diamino-6-alkoxy-3-sulfoxypyrimidinhydroxid mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest wie beschrieben in EP 0 427 625; z.B. das innere Salz von 2,4-Diamino-6-butoxy-3-

sulfoxypyrimidinhydroxid, oder Pyridin-1-oxid-derivate wie beschrieben in WO 92 21317; z.B. 2,6-Diamino-4-piperidinopyridin, oder 2,6-Diamino-1,3,5-triazin-derivate wie beschrieben in WO 91 19701; z.B. 2,6-Diamino-4-butoxy-1,3,5-triazin-1-oxid. Ferner sind auch Mischungen der genannten Zusatzstoffe geeignet.

5

Als weitere Zusatzstoffe können die erfindungsgemäßen Zubereitungen die in der Kosmetik üblichen haar- und kopfhautpflegenden Substanzen und medizinische Wirkstoffe enthalten wie beispielsweise Antischuppenmittel, antiseborrhoeisch wirksame Präparate, Stoffe mit keratolytischer und keratoplastischer Wirkung wie Salicylsäure, Allantoin,

10 Schwefelpräparate, Harnstoff, Ceramide, Antimikrobica, Vitamine, Pflanzen- oder Organextrakte, Hormone, Corticoide, Hyperämica, wie Nikotinsäure und deren Derivate, organische Säuren wie Zitronensäure, Orotsäure, Liponsäure, Aminosäuren, polyoxäthylierte Fettalkohole, Fettsäuren, Sorbitanfettsäureester, Alkylphosphate und Öle, z.B. Fettsäureester, sowie ferner Konservierungsmittel, Farbstoffe und Parfümöl.

15 Wesentlich ist, dass die Zusatzstoffe mit antiandrogenen Substanzen kompatibel sind und deren Haarwuchswirkung nicht inhibieren. Darüber hinaus dürfen sie auch die systemische Aufnahme des Antiandrogens nicht fördern.

Mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen lässt sich die Behandlung der  
20 androgenetischen Alopezie sicher und wirksam durchführen. Im Hinblick auf die bisherigen schlechten Therapieerfolge ist dies ein überaus wichtiger Befund.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind auch zur Behandlung des Hirsutismus, das heißt zur Vermeidung von unerwünschter Behaarung und zur Behandlung der Seborrhö  
25 und Akne geeignet.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der Wirkstoff im allgemeinen in einer Menge von 0,01 Gewichtsprozent bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gewichtsprozent enthalten.

30

Die Erfindung betrifft ferner den Einsatz der erfindungsgemäßen Zubereitungen in der Kosmetik.

## Beispiel 1

## Herstellung der Verbindung der Formel II

5 300 mg 4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)-benzonitril, im folgenden Verbindung 1, ( $8,13 \times 10^{-4}$  mol) wurden mit 400 mg Myristinsäurechlorid ( $1,62 \times 10^{-3}$  mol) in Gegenwart von 0,5 ml Triethylamin in 10 ml absolutem Chloroform 24 Stunden (h) unter Rühren umgesetzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde per DC - Kontrolle (Kieselgel-Platte, Fließmittel Ethylacetat) die Bildung eines 10 lipophilen Produktes beobachtet. Die quantitative Abtrennung des mutmaßlichen Esters erfolgte mit einem Chromatotron der Firma Harrison Research (Palo alto, USA) mit Methylenchlorid als Elutionsmittel. Die organische Lösung des abgetrennten Reaktionsproduktes wurde eingedampft, mit Wasser aus Methanol/Chloroform umkristallisiert und getrocknet. Die Identifizierung der Verbindung der Formel II erfolgte 15 anhand von  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) Spektroskopie, Massenspektroskopie und C-H-N-Analyse sowie  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie H-H und C-H Cosy Spektren:  
 $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400,132 MHz, ppm): 0,88 (m, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 1,25 (m, 20 H,  $\text{CH}_2$ ); 1,54 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ); 1,69-1,81 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ ); 2,30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 3,39 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 4,13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ); 7,91 (d, 1 H, ar); 8,01 (d, 1 H, ar); 8,16 (s, 1 H, ar).

20  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 100,625 MHz): distinkte Signale bei ppm: 14,12; 22,69; 23,51; 25,0; 26,15; 26,30; 29,18; 29,28; 29,36; 29,48; 29,61; 29,65; 29,68; 31,93; 34,32; 40,0; 61,87; 63,34; 120,825; 115,02; 122,89; 122,94; 122,97; 123,04; 123,35; 127,85; 135,27; 136,50; 152,85; 173,67; 174,56.

25 Der Schmelzpunkt der Verbindung der Formel II liegt bei 70,7 °C bis 72,4 °C. Die Ausbeute betrug 260 mg ( $4,49 \times 10^{-4}$  mol). Dies entspricht einer Ausbeute von 55,2 %.

Massenspektrum MS: 579,7

30

Molekulare Zusammensetzung:

C 64,23 %; H 7,65 %; F 9,83 %; N 7,25 %; O 11,04 %

CHN-Analyse:

Atom	Theoret. Wert	1. Messung	2. Messung
C	64,23	63,97	63,86
H	7,651	7,706	7,945
N	7,249	6,942	7,029

Beispiel 2

5

Die erfindungsgemäße Zubereitung weist beispielsweise folgende Zusammensetzung (% Gewicht) auf:

a)

Verbindung der Formel II	0,1-1%
Compritol (15 % Mono-, 50 % Di- und 35 % Triglycerid der Behensäure)	5 %
Poloxamer 188 (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen Polymer)	1,25 %

b)

Verbindung der Formel II	0,1-1%
Precirol (Glycerin-Palmitat-Stearat)	5 %
Poloxamer 188	1,25 %

c)

Verbindung der Formel II	0,1-1%
Monosteol (Propylenglycol-Palmitat-Stearat)	5 %
Poloxamer 188	1,25 %

10

Beispiel 3

Herstellung der Zubereitung

In zwei Gefäßen wurden 0,05 g Poloxamer 188 und 3,746 ml Wasser sowie 0,004 g der 15 Verbindung gemäß Beispiel 1, im folgenden Verbindung 2, und 0,2 g des Lipids (beispielsweise Precirol) eingewogen. Beide Gefäße wurden in einem Wasserbad auf die Temperatur von 80 °C erhitzt. Hierbei verflüssigt sich das Lipid. In der Schmelze des

Lipids wurde die Verbindung 2 gelöst. Nachdem die Lösungen annähernd die Temperatur des Wasserbades angenommen hatten, wurde die Tensidlösung zur Lipidlösung bzw. Lipiddispersion der Verbindung der Formel I gegeben.

Dieses Gemisch wurde mit einem Rotor-Stator-Mischer (Ultra-Turrax) 8000 UPM, 10 sec 5 voremulgiert und anschließend unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators (EmulsiFlex-B3, Avestin) mit 3 Zyklen bei 500 bar homogenisiert. Nach dem Herstellungsprozeß wurde die gewonnene Lipid-Nanodispersion im Wasserbad auf eine Temperatur von 22 °C abgekühlt, wobei das Lipid unter Ausbildung von Lipid-Nanopartikeln auskristallisiert. Die Ausbeute an kristallinem Lipid betrug 98,3%.

10

Die hergestellten Nanopartikel und die Nanoemulsion wurden wie folgt physikalisch charakterisiert:

Tabelle 1: Laserdiffaktometrie (LD)

Lipid		Tag 3 (4)		Tag 16		Tag 44	
		LD 50 % (µm)	LD 95 % (µm)	LD 50 % (µm)	LD 95 % (µm)	LD 50 % (µm)	LD 95 % (µm)
Compritol	mit Verbindung 2	0,214	0,563	0,211	0,640	n. d.	n. d.
	ohne Verbindung 2	0,249	0,586	0,260	0,615	n. d.	n. d.
Precirol	mit Verbindung 2	0,199	1,963	0,181	1,544	0,108	0,295
	ohne Verbindung 2	0,151	0,843	0,185	1,877	0,089	0,249
Monosteol	mit Verbindung 2	36,62	74,01	20,72	46,25	n. d.	n. d.
	ohne Verbindung 2	19,47	112,5	16,65	51,01	n. d.	n. d.
Nanoemulsion (Miglyol)		0,171	0,920	0,149	0,149	n. d.	n. d.

15

LD 50% (LD 95%): 50% (bzw. 95%) der Partikel sind kleiner als der angegebene Durchmesser

(nach: Mehnert & Mäder, Adv. Drug Delivery Rev. 47, 165-196, 2001)

Tabelle 2: Photonencorrelationsspektroskopie (PCS)

Lipid	SLN	Mittlerer Durchmesser (µm)		
		Tag 3 (4)	Tag 16	Tag 44
Compritol	mit Verbindung 2	0,255	0,214	n.d.
	ohne Verbindung 2	0,259	n.d.	n.d.
Precirol	mit Verbindung 2	0,214	n.d.	0,211.
	ohne Verbindung 2	0,224	n.d.	n.d.
Monosteol	mit Verbindung 2	0,266	n.d.	n.d.
	ohne Verbindung 2	0,261	n.d.	n.d.

n.d. bedeutet nicht bestimmt

5 (nach: Mehnert & Mäder, Adv. Drug Delivery Rev. 47, 165-196, 2001)

Die Ergebnisse zeigen eine weithin stabile Partikelgröße bei der Lagerung. Zudem beeinflusst die Inkorporation des Wirkstoffs die Stabilität der Zubereitung nicht negativ. Ausgeprägte Schmelzpeaks bei der Untersuchung mittels Differentialkalorimetrie belegen 10 zudem, dass es sich um feste Partikel handelt. Mikroskopische Untersuchungen ergaben keine Anzeichen einer Auskristallisation der Verbindung 2.

#### Beispiel 4

Untersuchungen zur Rezeptoraffinität der Verbindungen 1 und 2 erfolgten an 29+/GR+ 15 Zellen, die den Androgenrezeptor exprimieren (List et al.; Exp. Cell Res. 250; 414-422; 1999). Die Affinität wurde vergleichend zu Dihydrotestosteron (DHT) bestimmt. Als EC<sub>50</sub>-Werte wurden erhalten DHT 0,27 nM; Verbindung 1 6,7 nM und Verbindung 2 11045 nM. Wahrscheinlich beruht die Bindung von Verbindung 2 nicht auf die Esterfunktion, sondern auf einer enzymatischen oder spontanen Esterhydrolyse. Verbindung 2 ist 20 demnach ein Prodrug von Verbindung 1.

Die Freisetzung der aktiven Verbindung 1 aus den Lipidpartikeln, worin sie als Verbindung 2 vorliegt, wurde durch Untersuchungen an Hautzellkulturen belegt. Monolayerkulturen juveniler Vorhautkeratinozyten und -fibroblasten sowie von Zellen der dermalen Papille 25 okzipitaler Kopfhaut wurden für 24 h mit der Verbindung 2 in 10<sup>-5</sup> M Konzentration unter Standardbedingungen (5% CO<sub>2</sub>, 37° C) inkubiert. Anschließend wurde das

Zellkulturmedium mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde eingedampft und der mit Acetonitril aufgenommene Rückstand wurde HPLC-analytisch auf seinen Gehalt an den Verbindungen 1 und 2 untersucht.

5 Tabelle 3: Hydrolyse von Verbindung 2 in kultivierten humanen Hautzellen (DP, Dermale Papille; FB, Fibroblasten; KC, Keratinozyten). Die Zellen wurden 24 h mit Verbindung 2 unter Standardbedingungen (5 % CO<sub>2</sub>, 37 °C) kultiviert. Extrakte der Medien wurden mittels HPLC analysiert (n=3).

Stamm	Verbindung 1- Bildung	
	pmol/µg Protein	% pro Ansatz
DP 03/99	177,9 ± 23,4	49,6 ± 6,5
FB x2712	166,7 ± 24,7	34,2 ± 5,1
FB x1412	158,9 ± 17,0	56,1 ± 6,0
FB x1	81,4 ± 12,7	57,0 ± 8,9
KC x608	21,6 ± 0,8	21,6 ± 0,8
KC x709	20,3 ± 1,3	25,4 ± 1,7

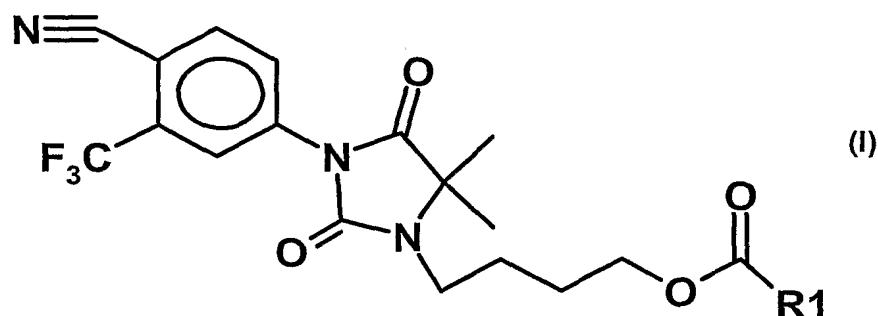
10

Daraus folgt, dass es in Zellen der Haut zu einer signifikanten Umwandlung der Verbindung 2 in die Verbindung 1 kommt. Dies gilt vor allen Dingen auch für die Zellen der dermalen Papille, die das Target für Antiandrogene wie die Verbindung 1 darstellen.

15

## Patentansprüche:

## 1. Verbindung der Formel I

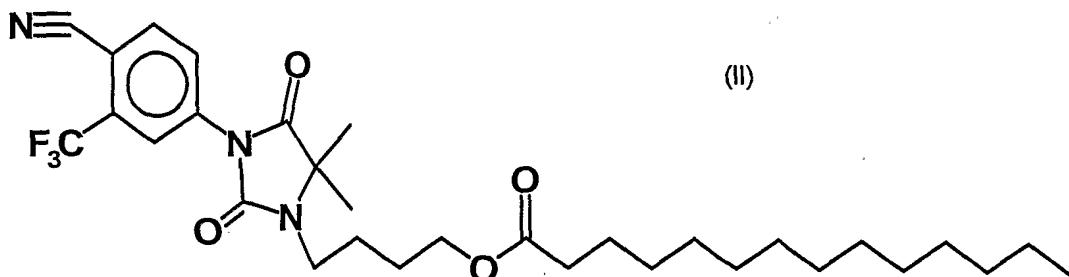


5

und /oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, worin R1 für -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkenyl steht.

10 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R1 für -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkenyl steht.

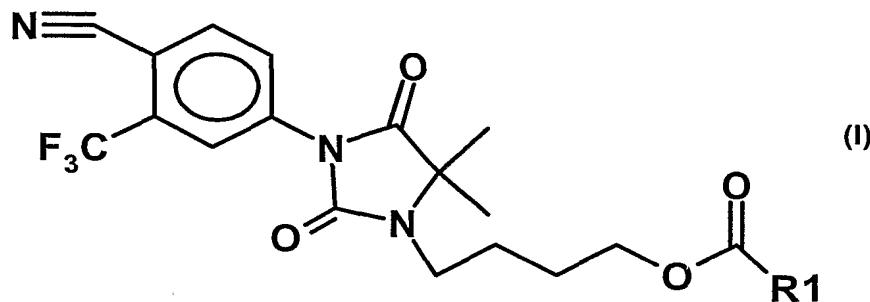
3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verbindung der Formel II



15

ist.

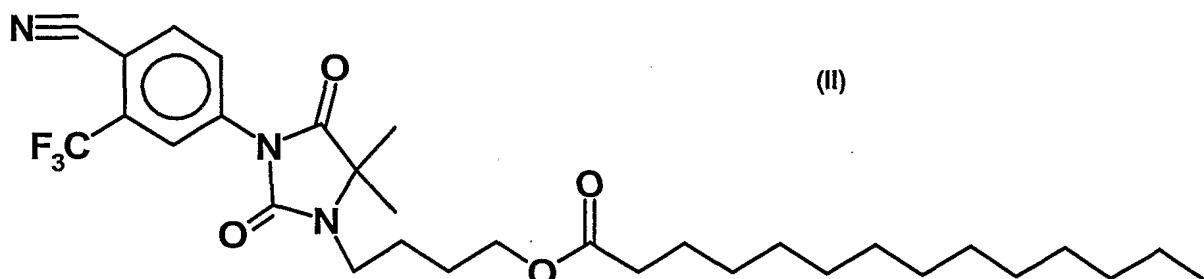
4. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Lipidnanopartikel und mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1



und /oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I  
 5 und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, worin  
 R1 für -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>)-Alkenyl steht.

5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung der Formel I enthält, worin  
 10 R1 für -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkyl oder -(C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkenyl steht.

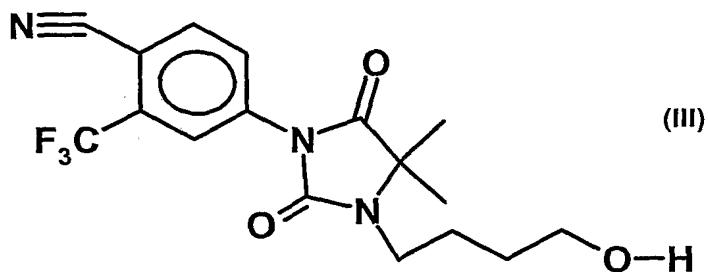
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung der Formel II



15 enthält.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der Formel III



mit einer aktivierten Fettsäure der Formel IV



5 worin R1 wie in Formel I definiert ist und X ein Halogenrest ist, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

10 b) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auf trennt, oder

15 c) die nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze überführt.

20 8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

9. Verfahren zur Herstellung der Pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I in einer heißen Lipid/Tensidlösung hochdruckhomogenisiert und anschließend abkühlt.  
5
10. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I mit bei Raumtemperatur flüssigen Lipiden hochdruckhomogenisiert.
- 10 11. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Gefäß ein Tensid und Wasser und in einem anderen Gefäß die Verbindung der Formel I und ein Lipid eingewogen werden, der Inhalt der beiden Gefäße auf eine Temperatur, die etwa 10 °C über dem Schmelzpunkt des genannten Lipids liegt, erwärmt wird, anschließend wird der  
15 Inhalt der beiden Gefäße vereinigt und das Gemisch unter Verwendung eines Hochdruckhomogenisators homogenisiert und abschließend abgekühlt, wobei das Lipid unter Ausbildung von Lipid-Nanopartikeln auskristallisiert.
12. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 11, dadurch  
20 gekennzeichnet, dass als Lipid Precirol, Compritol, Monosteol, Imwitor, Softisan, Phosphatidylethanolamin oder eine Mischung der Lipide und als Tensid Poloxamer eingesetzt wird.
13. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der  
25 Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der androgenetischen Alopezie, des Hirsutismus, der Seborrhö oder Akne.
14. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 oder der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der  
30 Ansprüche 4 bis 6 in der Kosmetik.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/03837

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D233/78 A61K31/4166

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 162 444 A (DUBOIS JEAN-LUC) 19 December 2000 (2000-12-19) column 4, line 13 -column 6, line 37; claim 1; example 3 ---	1-14
Y	AU 726 572 B (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 9 November 2000 (2000-11-09) page 8, line 23 -page 9, line 9; claim 1 ---	1-14
Y	US 5 411 981 A (GAILLARD-KELLY MARTINE ET AL) 2 May 1995 (1995-05-02) cited in the application column 1, line 30 -column 2, line 14; claim 1; example 45 ---	1-3,8,14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2003

Date of mailing of the international search report

07/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorsttotVoorst, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP 03/03837

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 580 459 A (ROUSSEL UCLAF) 26 January 1994 (1994-01-26) cited in the application page 12, line 32 - line 41; claim 1 -----	1-3,8,14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International **Publication No**

PCT/EP 03/03837

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6162444	A	19-12-2000		FR 2716110 A1 AT 207337 T AU 701344 B2 AU 1227795 A AU 2388099 A CA 2141506 A1 CN 1112416 A DE 69523356 D1 DE 69523356 T2 DK 671156 T3 EP 0671156 A1 ES 2163478 T3 HU 72021 A2 JP 7309754 A PT 671156 T RU 2131731 C1 ZA 9501281 A		18-08-1995 15-11-2001 28-01-1999 24-08-1995 03-06-1999 17-08-1995 29-11-1995 29-11-2001 11-07-2002 04-02-2002 13-09-1995 01-02-2002 28-03-1996 28-11-1995 28-03-2002 20-06-1999 16-02-1996
AU 726572	B	09-11-2000		AU 726572 B2 AU 2388099 A		09-11-2000 03-06-1999
US 5411981	A	02-05-1995		FR 2671348 A1 FR 2693461 A1 US 5627201 A US RE35956 E AT 140218 T AU 648376 B2 AU 1010692 A CA 2059052 A1 CN 1063102 A ,B DE 69212007 D1 DE 69212007 T2 DK 494819 T3 EP 0494819 A1 ES 2089425 T3 GR 3020510 T3 HU 60250 A2 HU 9500325 A3 IE 920059 A1 JP 3383320 B2 JP 4308579 A KR 238385 B1 RU 2076101 C1 ZA 9200090 A AT 200077 T AU 3987693 A CA 2097248 A1 CN 1081182 A ,B DE 69330058 D1 DE 69330058 T2 DK 580459 T3 EP 0580459 A1 ES 2155067 T3 GR 3035768 T3 HU 64527 A2 JP 6073017 A PT 580459 T RU 2116298 C1		10-07-1992 14-01-1994 06-05-1997 10-11-1998 15-07-1996 21-04-1994 16-07-1992 10-07-1992 29-07-1992 14-08-1996 09-01-1997 12-08-1996 15-07-1992 01-10-1996 31-10-1996 28-08-1992 28-09-1995 15-07-1992 04-03-2003 30-10-1992 02-03-2000 27-03-1997 31-03-1993 15-04-2001 13-01-1994 09-01-1994 26-01-1994 03-05-2001 06-09-2001 11-06-2001 26-01-1994 01-05-2001 31-07-2001 28-01-1994 15-03-1994 31-07-2001 27-07-1998

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03837

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5411981	A	ZA	9303786 A	30-05-1994
EP 0580459	A 26-01-1994	FR AT AU CA CN DE DE DK EP ES GR HU HU JP PT RU US US US ZA	2693461 A1 200077 T 3987693 A 2097248 A1 1081182 A , B 69330058 D1 69330058 T2 580459 T3 0580459 A1 2155067 T3 3035768 T3 64527 A2 9500325 A3 6073017 A 580459 T 2116298 C1 5411981 A 5627201 A RE35956 E 9303786 A	14-01-1994 15-04-2001 13-01-1994 09-01-1994 26-01-1994 03-05-2001 06-09-2001 11-06-2001 26-01-1994 01-05-2001 31-07-2001 28-01-1994 28-09-1995 15-03-1994 31-07-2001 27-07-1998 02-05-1995 06-05-1997 10-11-1998 30-05-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Patentenzeichen

PCT/EP 03/03837

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 7 C07D233/78 A61K31/4166

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 162 444 A (DUBOIS JEAN-LUC) 19. Dezember 2000 (2000-12-19) Spalte 4, Zeile 13 -Spalte 6, Zeile 37; Anspruch 1; Beispiel 3 ---	1-14
Y	AU 726 572 B (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 9. November 2000 (2000-11-09) Seite 8, Zeile 23 -Seite 9, Zeile 9; Anspruch 1 ---	1-14
Y	US 5 411 981 A (GAILLARD-KELLY MARTINE ET AL) 2. Mai 1995 (1995-05-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 30 -Spalte 2, Zeile 14; Anspruch 1; Beispiel 45 ---	1-3,8,14 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

30. Juli 2003

07/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

van Voorst tot Voorst, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**International  Markenzeichen

PCT/EP 03/03837

**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 580 459 A (ROUSSEL UCLAF) 26. Januar 1994 (1994-01-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 12, Zeile 32 – Zeile 41; Anspruch 1 -----	1-3, 8, 14

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/03837

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6162444	A	19-12-2000	FR	2716110 A1		18-08-1995
			AT	207337 T		15-11-2001
			AU	701344 B2		28-01-1999
			AU	1227795 A		24-08-1995
			AU	2388099 A		03-06-1999
			CA	2141506 A1		17-08-1995
			CN	1112416 A		29-11-1995
			DE	69523356 D1		29-11-2001
			DE	69523356 T2		11-07-2002
			DK	671156 T3		04-02-2002
			EP	0671156 A1		13-09-1995
			ES	2163478 T3		01-02-2002
			HU	72021 A2		28-03-1996
			JP	7309754 A		28-11-1995
			PT	671156 T		28-03-2002
			RU	2131731 C1		20-06-1999
			ZA	9501281 A		16-02-1996
AU 726572	B	09-11-2000	AU	726572 B2		09-11-2000
			AU	2388099 A		03-06-1999
US 5411981	A	02-05-1995	FR	2671348 A1		10-07-1992
			FR	2693461 A1		14-01-1994
			US	5627201 A		06-05-1997
			US	RE35956 E		10-11-1998
			AT	140218 T		15-07-1996
			AU	648376 B2		21-04-1994
			AU	1010692 A		16-07-1992
			CA	2059052 A1		10-07-1992
			CN	1063102 A ,B		29-07-1992
			DE	69212007 D1		14-08-1996
			DE	69212007 T2		09-01-1997
			DK	494819 T3		12-08-1996
			EP	0494819 A1		15-07-1992
			ES	2089425 T3		01-10-1996
			GR	3020510 T3		31-10-1996
			HU	60250 A2		28-08-1992
			HU	9500325 A3		28-09-1995
			IE	920059 A1		15-07-1992
			JP	3383320 B2		04-03-2003
			JP	4308579 A		30-10-1992
			KR	238385 B1		02-03-2000
			RU	2076101 C1		27-03-1997
			ZA	9200090 A		31-03-1993
			AT	200077 T		15-04-2001
			AU	3987693 A		13-01-1994
			CA	2097248 A1		09-01-1994
			CN	1081182 A ,B		26-01-1994
			DE	69330058 D1		03-05-2001
			DE	69330058 T2		06-09-2001
			DK	580459 T3		11-06-2001
			EP	0580459 A1		26-01-1994
			ES	2155067 T3		01-05-2001
			GR	3035768 T3		31-07-2001
			HU	64527 A2		28-01-1994
			JP	6073017 A		15-03-1994
			PT	580459 T		31-07-2001
			RU	2116298 C1		27-07-1998

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentanzeichen

PCT/EP 03/03837

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5411981	A		ZA	9303786 A		30-05-1994
EP 0580459	A	26-01-1994	FR	2693461 A1		14-01-1994
			AT	200077 T		15-04-2001
			AU	3987693 A		13-01-1994
			CA	2097248 A1		09-01-1994
			CN	1081182 A ,B		26-01-1994
			DE	69330058 D1		03-05-2001
			DE	69330058 T2		06-09-2001
			DK	580459 T3		11-06-2001
			EP	0580459 A1		26-01-1994
			ES	2155067 T3		01-05-2001
			GR	3035768 T3		31-07-2001
			HU	64527 A2		28-01-1994
			HU	9500325 A3		28-09-1995
			JP	6073017 A		15-03-1994
			PT	580459 T		31-07-2001
			RU	2116298 C1		27-07-1998
			US	5411981 A		02-05-1995
			US	5627201 A		06-05-1997
			US	RE35956 E		10-11-1998
			ZA	9303786 A		30-05-1994